

氏名	須 浪 毅
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 3847 号
学位授与年月日	平成12年 3 月31日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	<i>ICAM-1</i> (Intercellular Adhesion Molecule-1) Gene Transfection Inhibits Lymph Node Metastasis by Human Gastric Cancer Cells (<i>ICAM-1</i> 遺伝子導入による胃癌リンパ節転移の制御)
論文審査委員	主 査 教 授 平川 弘聖 副主査 教 授 中嶋 弘一 副主査 教 授 森田 隆

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】癌細胞のICAM-1は免疫担当細胞のLFA-1との接着を介して抗腫瘍免疫に関与している。胃癌細胞のICAM-1発現低下が腫瘍の進展、特にリンパ節転移成立に関与していることが報告されている。今回、マウスリンパ節転移モデルを用いて癌細胞への*ICAM-1*遺伝子の導入によるリンパ節転移抑制効果を検討した。

【方法】当科で樹立した胃癌リンパ節転移株OCUM-2MLNに*ICAM-1*遺伝子をリポフェクション法にて導入しICAM-1高発現株2MLN/ICAMを樹立した。Vectorのみを導入した2MLN/Vector、及び2MLN/ICAMのICAM-1発現率は4.5%、73.9%であった。これらの細胞株に対する末梢血単核球（以下PBMC）の接着率、PBMCによる細胞障害活性について検討を行った。また皮下移植腫瘍の増殖、同所移植モデルによる原発巣及び転移リンパ節について比較検討した。

【結果】PBMCが2MLN/Vectorに対してほとんど接着が認められなかったのに対して2MLN/ICAMに対する接着率は、30、60、90分間でそれぞれ31.5%、81.8%、78%であり、2MLN/ICAMに対する接着率が有意に高かった。PBMCによる細胞障害活性はE/Tratio=5、10、20で 2MLN/Vectorに対してはそれぞれ7.6%、22.2%、44.6%、2MLN/ICAMに対しては22.2%、35.7%、54.1%であり2MLN/ICAMに対して有意に高かった。皮下移植腫瘍の増殖は2MLN/Vectorが移植後 9 日目から急速に増大し始めたのに対し、2MLN/ICAMはほとんど増大が認められず、いずれの時点においても2MLN/Vectorが有意に大きかった。同所移植モデルでのリンパ節転移率及び転移リンパ節の平均重量は2MLN/Vector ; 100%、745mg、2MLN/ICAM ; 85.7%、29mgであり有意差が認められた。

【結語】胃癌細胞への*ICAM-1*遺伝子導入によりリンパ節転移に対する高い抑制効果が認められた。その機序として癌細胞のICAM-1発現増強による免疫担当細胞の癌細胞に対する接着や細胞障害活性の増強が示唆された。

以上の研究及び論文作成において自らその中心的役割を果たしてきたことをここに報告する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、癌に対する遺伝子治療についての基礎的研究が多くなされ、一部臨床応用されてきているが、リンパ節転移に対する遺伝子治療に関する研究は少ない。接着分子ICAM-1は免疫担当細胞のLFA-1との接着を介して抗腫瘍免疫に関与しているが、胃癌細胞のICAM-1発現低下が腫瘍の進展、特にリンパ節転移の成立に関与していることが報告されている。そこで本研究は、癌細胞への*ICAM-1*遺伝子の導入によるリ

ンパ節転移抑制効果について検討したものである。

胃癌リンパ節転移株 OCUM-2MLNに*ICAM-1*遺伝子をリポフェクション法にて導入し、stableな*ICAM-1*高発現株2MLN/*ICAM*を樹立。in vivoでは、ヌードマウスを用いて皮下移植腫瘍の増殖、同所移植モデルによる原発巣及び転移リンパ節についてその重量および組織学的な比較検討を行っている。またin vitroでは、これらの細胞株に対する末梢血単核球の接着率、末梢血単核球による細胞傷害活性について検討を行っている。

その結果、in vivoの検討では 2MLN/Vectorの皮下移植腫瘍に増大が認められたのに対し、2MLN/*ICAM*ではほとんど増大が認められなかった。同所移植モデルでの転移リンパ節の平均重量は、2MLN/Vectorと比較して2MLN/*ICAM*で有意に低値を示したことから、*ICAM-1*遺伝子導入がリンパ節転移に対して高い抑制効果があることを示している。また、病理組織学的には2MLN/*ICAM*の原発巣や転移巣に単核球の浸潤が強く認められている。in vitroの検討では末梢血単核球の2MLN/*ICAM*に対する接着率および細胞傷害活性が、2MLN/Vectorと比較して有意に高かったことを明らかにしている。これらのことから、癌細胞の*ICAM-1*発現増強により免疫担当細胞の細胞傷害活性が増強され、リンパ節転移が抑制されることが示唆された。

以上の結果は、癌細胞への*ICAM-1*遺伝子導入が原発巣の腫瘍増大およびリンパ節転移に対して高い抑制効果のあることを示したものであり、胃癌の新たな治療法開発に寄与するものである。従って本研究は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。